

Aus der Universitäts-Nerven-Klinik
Marburg - Lahn

Direktor: Professor Dr. med. Werner VILLINGER

Die Behandlung der Multiplen Sklerose mit Homoseran

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der

Philipps-Universität Marburg - Lahn

Vorgelegt von

Hellmut Stegmann
aus Dresden

Marburg - Lahn 1949

Aus der Universitäts-Nerven-Klinik
Marburg - Lahn

Direktor: Professor Dr. med. Werner VILLINGER

Die Behandlung der Multiplen Sklerose mit Homoseran

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der

Philipps-Universität Marburg - Lahn

Vorgelegt von

Hellmut Stegmann
aus Dresden



Marburg - Lahn 1949

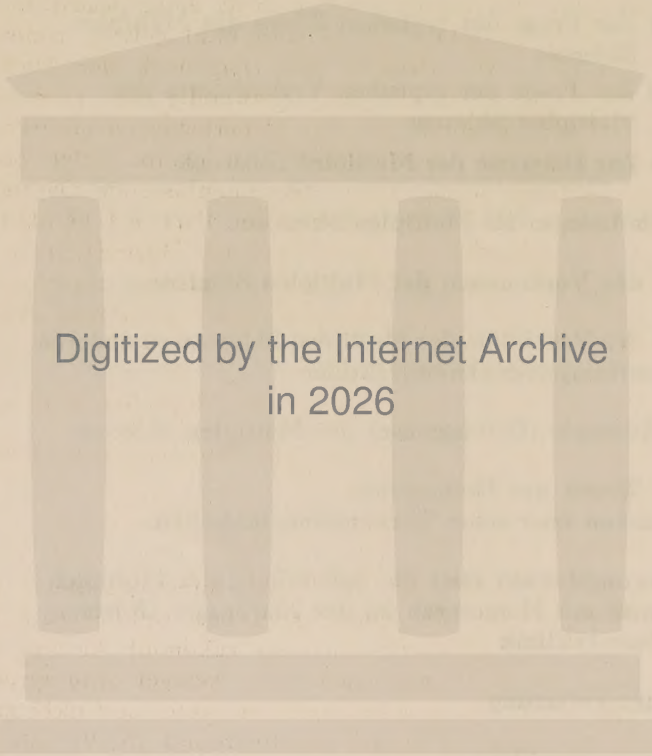
Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 7. 10. 1949.

Referent: Prof. Dr. med. Werner Villinger

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Über das klinische Krankheitsbild der Multiplen Sklerose	5
a) Zur Frage des typischen Bildes der Multiplen Sklerose	5
b) Zur Frage der typischen Verlaufsform der Multiplen Sklerose	6
c) Zur Diagnose der Multiplen Sklerose	7
B. Zur Pathologie der Multiplen Sklerose	8
C. Über das Vorkommen der Multiplen Sklerose	9
D. Über das Verhältnis der Multiplen Sklerose zu anderen Entmarkungsencephalomyelitiden	10
E. Zur Ätiologie (Pathogenese) der Multiplen Sklerose	11
F. Vom Wesen des Homoserans Gedanken über seine Wirkungsmöglichkeiten	12
G. Erfahrungsbericht über die Behandlung der Multiplen Sklerose mit Homoseran an der Marburger Universitäts-Nervenlinik	15
H. Zusammenfassung	23
J. Literaturverzeichnis	25



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556033_0040

Erscheint es mir auch einerseits sehr gewagt, so halte ich es doch andererseits auch für notwendig, an den Anfang dieses bescheidenen Beitrages zum Multiple Sklerose-Problem einen kurzen Blick auf das Erscheinungsbild dieser Krankheit zu werfen. Gewagt erscheint mir dieses, weil es, trotz einer beachtlichen literarischen Stofffülle, leider bisher noch nicht gelang, klinisch so wichtige Tatsachen, wie Ursache und Diagnostik der Multiplen Sklerose, befriedigend zu erhellen. Notwendig aber erscheint es mir, um darlegen zu können, welche Ueberlegungen unserem Behandlungsversuche zu Grunde lagen. Ich glaube keine bessere Grundlage für eine solche kurze zusammenfassende Darstellung finden zu können, als es die Arbeiten von Pette (Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems, Thieme Leipzig 1942) und G. Schaltenbrand (Die Multiple Sklerose des Menschen, Thieme Leipzig 1943) sind. Anhand dieser genannten Autoren sei also zunächst

(A) Das klinische Krankheitsbild der Multiplen Sklerose

erläutert und dabei mit der Frage nach dem typischen klinischen Bilde begonnen.

Als

(a) Typisches Bild

wurde einst von Charcot die Trias: Intensionszittern, skandierende Sprache und Nystagmus angegeben, welcher nach Pette heute nur noch ein historisches Interesse zukommt. An ihre Stelle setzt letzterer (S. 393): „eine mehr oder weniger ausgesprochene Spastik, eine Ataxie von cerebellarem Charakter und nicht zuletzt eine Optikusatrophie“, während Schaltenbrand (S. 9) „die temporale Abblassung der Sehnerven, fehlende Bauchdeckenreflexe und Pyramidenzeichen an den Beinen“ als charakteristische Trias nennt. Allgemeine Uebereinstimmung herrscht aber heute wohl darin, daß das klinische Bild der Multiplen Sklerose von einem solch außerordentlichen Formenreichtum ausgezeichnet ist, daß der Herausstellung von Typen nur richtungsweisende Bedeutung zukommen kann. Schon die vielzähligen Lokalisationsmöglichkeiten

des Prozesses erklären zur Genüge den Symptomenreichtum dieser Erkrankung. Trotz der Bevorzugung der Stammganglien sind jedoch (nach Schaltenbrand S. 10) extrapyramidale Krankheitsbilder selten. Allerdings spricht der, besonders im Endstadium beobachtete, maskenhafte Gesichtsausdruck und gewisse Besonderheiten des Muskeltonus der Polysklerotiker doch für eine Beteiligung des Extrapyramidiums.

Psychisch finden sich weniger zu Beginn der Erkrankung, als vor allem beim fortgeschrittenen Polysklerotiker, Veränderungen. Fast regelmäßig sind hier, nach Schaltenbrand (S. 10), Einschränkung der Interessen, eine gewisse Konzentrationsschwäche und Ermüdbarkeit, leichte Kritiklosigkeit, Affektlabilität und recht häufig eine euphorische Stimmungslage zu beobachten. Das Allgemeinbefinden ist bei sehr vielen Kranken erstaunlich wenig beeinträchtigt, während bei anderen wieder schwerstes Krankheitsgefühl im Vordergrund stehen kann (S. 12).

Auch Schmerzen und Sensibilitätsstörungen (welche Schaltenbrand durch Prüfung des Vibrationsgefühls mit der Stimmgabel nachweist) sind ein recht häufiges Symptom der Multiplen Sklerose (S. 9).

Als

(b) Typische Verlaufsform

schildert Schaltenbrand (S. 9/10) ein Anfangsstadium, das sich durch Flimmern vor den Augen, eigenartiges Prickeln und Ameisenlaufen in ausgedehnten Körperabschnitten und einer Schwäche und Unsicherheit beim Gang und bei anderen Bewegungen bemerkbar macht und sich bei völliger Ruhigstellung weitgehend wieder zurückbilden kann. Nun folgen, nach Infektionskrankheiten, Schwangerschaften, Unfällen, meist aber ohne erkennbare Ursache auftretend, mannigfache Schübe bis zum Beginn des Endstadiums, welches bei vielen Kranken wieder eine sehr verblüffende Ähnlichkeit zeigt: strahlender, etwas maskenhafter Gesichtsausdruck, spastisch-ataktischer Gang, unsichere und fahrende Bewegungen, leicht skandierende Sprache und rasch wechselnde Stimmungslage. Die Untersuchung bietet dann eine Fülle von Pyramidenzeichen, aber auch von Sensibilitätsstörungen, die allerdings häufig nur mit feinerer Methode, am einfachsten durch Prüfung des Vibrationsgefühls mit der Stimmgabel, zu demonstrieren sind. Jedoch

gäbe es, so betont Schaltenbrand (S. 10), von diesem klassischen Verlauf zahllose Abweichungen.

Demgegenüber unterteilt Pette (S. 406) die Verlaufsformen der Multiplen Sklerose in

1. die akut verlaufende,
2. die schubweise verlaufende und
3. die chronisch - progrediente Form.

Zur Frage der

c) Diagnose

und ihrer technischen Hilfsmittel wäre wohl zuerst die von Schaltenbrand entwickelte Frühdiagnose durch Messung der Muskelspannung zu nennen, welche aber leider bisher, soweit ich es übersehen kann, noch keine kritische Beleuchtung in der Literatur gefunden hat, obwohl es sich hier doch um ein sicher nicht zu unterschätzendes diagnostisches Hilfsmittel handeln kann, zumal uns andere spezifische diagnostische Methoden noch fehlen. Es mag dies aber wohl daran liegen, daß die hierzu erforderliche Apparatur zur Zeit kaum zu beschaffen sein dürfte. Auch an der hiesigen Klinik konnten leider bisher keine diesbezüglichen Messungen durchgeführt werden.

Die Liquorbefunde können (nach Pette, S. 392) einigermaßen charakteristisch für die Multiple Sklerose sein, ohne daß es jedoch hierfür eine spezifische Reaktion gibt. So ist (nach Pette), vorwiegend im akuten Stadium, bei sonst normalen Werten oft die Zellzahl in verhältnismäßig großer Schwankungsbreite erhöht; ferner zeige sich leichte Erhöhung der Eiweißwerte und bei den Kolloidreaktionen, ungeachtet der Zell- und Eiweißwerte, schon früh, freilich nicht in den allerersten Tagen, ein tiefer Ausfall im Anfangsteil der Kurve (Paralysetyp), der mit der Goldsolreaktion noch mehr zur Ausbildung gelange, als mit der Mastixreaktion. Im chronischen - und Spätstadium der Erkrankung sei oft nur eine Mastixkurve vom Paralysetyp festzustellen. Vor allem aber möchte Pette (S. 390) dem Vermissen einer stärkeren Pleozytose in diesen Fällen doch eine gewisse diagnostische Bedeutung zur Unterscheidung, der mehr in Schüben verlaufenden von der mehr chronischen Form, beimessen. Sowohl diagnostisch, als auch prognostisch, hält Pette (S. 392) die Bedeutung der Liquorbefunde jedoch für begrenzt.

Zur

(B) Pathologie der Multiplen Sklerose

betont Pette (S. 349), daß

1. der jeweilige anatomische Befund Ausdruck eines dynamischen (prozeßhaften) Vorganges ist und daß sich
2. prinzipielle Unterschiede zwischen der akuten und chronischen Form der Multiplen Sklerose weder klinisch noch anatomisch nachweisen lassen.

Das makroskopische Bild ist (nach Pette S. 349) außerordentlich charakteristisch. Es besteht im akuten Stadium aus multipel über Gehirn und Rückenmark (oder auch nur über eins von beiden) verstreuten, graurötlichen, runden, stecknadelkopfbis bohngroßen Herden, welche im chronischen Stadium mehr blaugrau oder auch glasig erscheinen. Die Herde finden sich vorwiegend in der weißen Substanz und da wieder vor allem im Gebiete des Balkens, im Hemisphärenmark und in den periventrikulären Regionen, jedoch in letzteren nicht in der Weise, daß man von einer Einwanderung eines schädlichen Agens aus den Ventrikelräumen heraus aufgrund des histologischen Präparates überzeugt sein müßte (S. 368). Ergriffen sind gehäuft die Gebiete in der oberen Ecke und in der Tiefe der Seitenventrikel, ferner die subkortikalen Partien, wobei die Rinde oft nicht verschont bleibt. Unter den Stammganglien erkrankt der Thalamus opticus im allgemeinen mehr, als das Corpus striatum, während das Pallidum, der Nucleus ruber und die Substantia nigra weitgehend gewöhnlich verschont werden. Fast stets sind die Nervi optici und das Chiasma optikum ergriffen. Besonders zahlreich können die Herde in der Pons und Medulla oblongata sein. Auch im Rückenmark ist eine Bevorzugung der weißen Substanz festzustellen. Selbst in den spinalen Ganglien und in den Wurzelnerven, sowie in den peripheren Nerven, sind wiederholt Herdbildungen beschrieben worden (Pette S. 356). Auch Schaltenbrand weist (S. 27) besonders hierauf hin.

Histologisch herrscht sowohl bei Pette (S. 357), als auch bei Schaltenbrand (S. 27 und 30) Übereinstimmung darüber, daß der Prozeß von den Gefäßen ausgeht. Als erste Etappe bezeichnet mithin Pette (S. 357) einen Entzündungsvorgang am Gefäßsystem (Initialstadium), sodann als zweite den Entmarkungs-

vorgang, welcher zuletzt dann auch in eine Schädigung der Achsenzylinder übergehen kann (S. 364). Jedoch werden die Ganglienzellen bei der Multiplen Sklerose im allgemeinen weitgehend verschont (Pette S. 362).

Der Name „Sklerose“ bezieht sich nun eigentlich auf die glühose Reaktion des erkrankten Gewebes, weshalb es, strenggenommen, nicht richtig ist (nach Pette S. 362), im ersten Stadium des Prozeßgeschehens schon von einer Multiplen „Sklerose“ zu sprechen. Quantität und Qualität der Glia-Reaktion wird weitgehend durch Alter und Lokalisation des Prozesses bestimmt. Zwei Hauptfunktionen schreibt Pette (S. 362) im Reparationsvorgang der Glia zu:

1. den Abbau des zerfallenden Myelins und
 2. den Ersatz des zerstörten Gewebes durch Faserelemente.
- Über das

(C) Vorkommen der Multiplen Sklerose

äußert Pette (S. 347/48), daß unter den organischen Nervenkrankheiten nichtluischer Natur die Multiple Sklerose an Häufigkeit ihres Auftretens zweifellos an erster Stelle steht. Dies gilt sowohl für das Land, als auch für die Stadt. Schaltenbrand schätzt die Morbiditätsziffer der deutschen Bevölkerung auf 1‰ (S. 6). Eine Bevorzugung bestimmter Schichten oder Berufe ist nicht nachzuweisen. Ebenso werden etwa beide Geschlechter gleichmäßig befallen. Geographisch scheinen allerdings gewisse Verteilungsunterschiede zu bestehen, die Pette (S. 348) außer im Rassefaktor, auch in der verschiedenen Ernährungsweise und der unterschiedlichen Durchimpfung der einzelnen Völker möglicherweise für begründet hält.

Altersmäßig werden nach Pette (S. 348) alle Klassen vom Kindesalter an bis zum 5., ja bis zum 6. Lebensjahrzehnt aufwärts, befallen. Allerdings sei eine Bevorzugung jugendlicher Jahrgänge, etwa zwischen dem 15. und dem 30. Jahr, unverkennbar, während Kinder unterhalb des 2. Lebensjahres und Erwachsene jenseits des 5. Jahrzehntes nur außerordentlich selten unter den Erkrankten zu finden seien.

Mit der Annahme, daß innerhalb dieser verschiedenen Altersklassen auch verschiedene Reaktionsweisen des Gewebes mög-

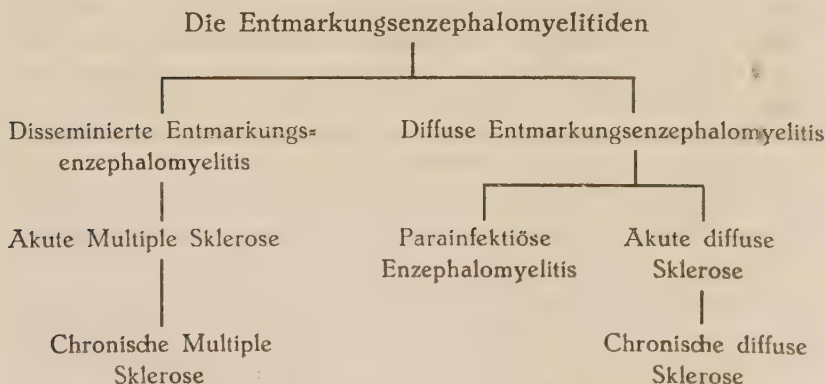
licherweise bestehen könnten, erklärt Pette (S. 348) unter anderem den Formenreichtum der Symtombilder dieser Erkrankung.

Zu dem Thema:

(D) Die Multiple Sklerose im Verhältnis zu anderen
Entmarkungskrankheiten

führt Pette (S. 343) aus: „Der Auffassung, daß die verschiedenen Formen der Entmarkungsenzephalomyelitiden als ätiologisch verschiedene Krankheiten streng voneinander zu trennen seien, steht die Lehre gegenüber, daß die Zergliederung bzw. Auflösung dieser Krankheitsgruppe nicht berechtigt sei. Solange wir mangels Kenntnis des auslösenden Agens ätiologisch wirklich trennende Momente zwischen den einzelnen Krankheiten nicht kennen, bleibt zur Abgrenzung der verschiedenen Formen voneinander meines Erachtens nichts anderes übrig, als die bei gleichem Entstehungsmechanismus (Initial-Entmarkungsstadium) resultierenden anatomischen Verschiedenheiten herauszuarbeiten und diese zur Grundlage einer Aufteilung in die verschiedenen zu einer Krankheitsgruppe gehörenden Formen zu machen.“

Deshalb schlägt Pette (S. 343/44) folgende Einteilung vor:



Schaltenbrand schließt sich (S. 61), was die disseminierten Enzephalomyelitiden anlangt, dieser Auffassung an, möchte jedoch, im Gegensatz zu Pette, den parainfektiösen Enzephalomyelitiden keinen Platz neben der Multiplen Sklerose eingeräumt

wissen, sondern vertritt die Meinung, daß beide Erkrankungen nichts miteinander zu tun haben. Im Übrigen aber meint er, daß wir weitere Klärung dieser Fragen von der Zukunft erwarten müssen, denn, und das betont auch Pette (S. 344), eine Einteilung ist für den Kliniker solange unbefriedigend, solange ihr vorwiegend Art und Form des Entmarkungsprozesses zugrunde gelegt sind.

In der Frage der

(E) Aetiologie (bezw. Pathogenese) der Multiplen Sklerose

vertritt Schaltenbrand den Standpunkt der Virustheorie (S. 78 bis 81), während Pette, der ursprünglich ebenfalls eine Virusinfektion als Ursache der Multiplen Sklerose vermutete, in seinem Buche sich nunmehr zu dem Gedanken bekennt, daß die Multiple Sklerose möglicherweise durch eine Antigen - Antikörperreaktion entsteht. So schreibt er (S. 507): „Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Entmarkungsenzephalomyelitiden stets einen akut entzündlichen Beginn nehmen. Nur in einem gewissen Prozentsatz aller Fälle gelingt es, das auslösende Moment, der von mir als hyperergisch angesehenen Entzündung, nachzuweisen. Das Prinzip der Prozeßentfaltung bleibt aber immer das gleiche, so groß und so verschieden Zahl und Konstellation der pathogenetisch bedeutsamen Faktoren auch sein mögen. Wer den Entstehungsmechanismus der Entmarkungsenzephalomyelitiden unter diesem Gesichtswinkel betrachtet, wird zu dem Gedanken gedrängt, daß wir es hier mit einem Vorgang nach Art der allergischen Reaktion, und zwar mit einer auf das Zentralnervensystem gerichteten Auswirkung zu tun haben (Neuro - Allergie).

Die Antigen - Antikörperreaktion kann sich auch auf das periphere Nervensystem auswirken und hier das Bild der Neuritis und Polyneuritis erzeugen.

Wie jede Antigen - Antikörperreaktion ist auch die Entmarkungsenzephalomyelitis in ihrer Entstehung primär an die Gefäßbahn gebunden. Sie hat eine entsprechende Bereitschaft des Organismus zur Voraussetzung und entwickelt sich innerhalb einer bestimmten Inkubation. In einem spezifisch sensibilisierten Organismus können auch andersspezifische und sogar nichtspezifische Reize bereits früher bestandene spezifisch - allergische Reaktionen von neuem auslösen. (Par- und Metallergie), ebenso

kann eine Reaktivierung spezifischer Antikörper durch unspezifische Reize erfolgen. Hier liegt vielleicht der Schlüssel für das Verständnis der Fälle von Multipler Sklerose, die, durch eine Antigen-Antikörperreaktion hervorgerufen, in zahlreichen, durch verschiedenste Reize ausgelösten Schüben rezidivieren, wobei ergänzend gesagt werden muß, daß, wie bei allen biologischen Reaktionen, so auch hier, das Ingangkommen des Einzelschubes um so leichter ist, je häufiger der Weg gebahnt wird.“

Pette betont allerdings, daß er diese Gedanken lediglich als Arbeitshypothese gewertet wissen möchte. Die Frage nach der Natur des Antigens läßt Pette offen (wenn er auch S. 511/12 als möglichen Wegbereiter dieses Antigens das Histamin erwähnt), während Schaltenbrand (S. 203/4) auch die Möglichkeit einer endogenen Virusentstehung erwägt und damit eine Brücke zur Allergielehre zu schlagen versucht.

Vom

(F) Wesen des Homoserans und seinen Wirkungsmöglichkeiten

wäre nun zu sagen, daß es sich dabei um ein Serumpräparat handelt, welches aus dem Retroplacentarblut gesunder Mütter gewonnen wird. Um eine möglichst gleichbleibende Zusammensetzung des Präparates zu gewährleisten, werden jeweils mehrere hundert Seren verschiedener Mütter gemischt und als gemeinsames Ausgangsmaterial verwendet. Zur intravenösen Verwendung ist im Handel eine 20prozentige Lösung des Präparates in Ringerlösung erhältlich. In Bezug auf seine allgemeine Zusammensetzung dürfte Homoseran mit dem Erwachsenen-Normalserum gleichzusetzen sein, jedoch erhebt sich die Frage, ob von ihm darüber hinaus nicht besondere Wirkungen zu erwarten seien. Am naheliegendsten ist die Frage nach den Hormonen, steigt doch der Follikelhormonspiegel der Mutter in der Austreibungsperiode stark an und ist die Plazenta selbst doch am Ende der Schwangerschaft Produzent des Corpus-luteum-Hormons. Auch ist Prolan A und B im Kreislauf der Graviden reichlich vorhanden, wenn auch letzteres (das Prolan B) im letzten Schwangerschaftsmonat wieder stark abnimmt.

Interessant ist in diesem Zusammenhange aber eine private Mitteilung der wissenschaftlichen Abteilung der Asid-Serum-Werke Dessau an mich, aus welcher hervorgeht, daß es ihr — im

Gegensatz zu anderen Autoren — nicht gelang, mit den üblichen Methoden größere Hormonmengen in ihrem Präparat Homoseran nachzuweisen. Dies könnte einmal damit erklärt werden, daß die Frucht vielleicht vor der Durchtrennung der Nabelschnur bereits das Maximum an Wirkstoffen aus dem mütterlichen Organismus übernommen hat, zum anderen aber könnte dies auch die Folge solcher Stoffe sein, von denen Ferdinand Hoff im Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie (Jena, Verlag von Gustav Fischer, 1944) auf S. 458 spricht. Dort sagt er, daß es im Körper Stoffe gibt, welche die Wirkung der abgesonderten Hormone aufzuheben oder zu vermindern geeignet sind. So erwähnt Hoff zum Beispiel, daß das Adrenalin von den verschiedenen Organen in verschiedener Zeit zerstört und unwirksam gemacht wird und daß andere Hormone auf diese Vorgänge einen Einfluß haben und daß sich die Hormone auch gegenseitig beeinflussen. Auch kann es vorkommen, daß besonders große Mengen von Hormonen ins Blut sezerniert werden und daß sie trotzdem nur eine geringe oder gar keine Wirkung entfalten, weil sie im Blut durch bestimmte Stoffe (genannt Hemmungsstoffe, Katechine) gebunden und unwirksam gemacht werden. So wissen wir, daß in der Schwangerschaft sehr große Mengen von Hypophysenhinterlappenhormonen ins Blut gelangen, welche an sich wehenauslösende und antidiuretische Wirkung haben, daß diese aber nicht zur Wirkung gelangen, da das Serum der Schwangerschaft sie unwirksam macht. Man hat festgestellt, daß das Serum Hochschwangerer etwa das 20fache des antidiuretischen Hypophysenhormons zu binden vermag als Normalserum. In ähnlicher Weise besteht in der Gravidität eine relative Unempfindlichkeit gegen Thyroxin. Außerdem weist Hoff (S. 459) dann noch auf die Möglichkeit einer verschiedenen Hormonempfindlichkeit der verschiedenen Erfolgsorgane hin.

So bleibt also eine Hormonwirkung des Homoserans fraglich und es wäre nun neben einer baktericiden Wirkung (die für unsere Frage wohl belanglos ist), die Möglichkeit einer antitoxischen Immunkörper-Wirkung zu prüfen. Die bisher unternommenen Versuche einer Homoserantherapie bei Poliomyelitis, Masern und Scharlach sollen erfolgreich gewesen sein, sodaß also, fassen wir (mit Schaltenbrand) die Multiple Sklerose als eine Virus-Krankheit auf, ein ebensolcher Behandlungsversuch mit

Homoseran bei der Multiplen Sklerose gerechtfertigt sein dürfte. Schaltenbrand selbst schreibt darüber (S. 243): „Stransky empfahl 1937, von der Virustheorie ausgehend, die Behandlung der Multiplen Sklerose mit menschlichem Normalserum und berichtet über gute Erfolge An meiner Abteilung wurde seit 1937, ohne Kenntnis der Stransky'schen Arbeiten, in großem Maßstabe die Multiple Sklerose mit Bluttransfusionen behandelt (Wir gaben 300 bis 500 ccm Blut in vier- bis sechswöchentlichen Abständen. Wir haben bis zu sechs Transfusionen ohne Schaden gegeben.) (S. 245) Die Wirkung, besonders auf den Allgemeinzustand ist meistens verblüffend, besonders bei den adynamischen und bei leicht anämischen Fällen. Wir haben nicht selten beobachtet, daß einzelne Symptome, die den Kranken schon längere Zeit geplagt hatten, etwa 24 Stunden nach der Transfusion schlagartig verschwanden. Zu solchen Symptomen gehören die Kopfschmerzen und die quälenden Parästhesien in allen Extremitäten. In einzelnen Fällen kann es aber nach der Transfusion auch zu einer vorübergehenden Verschlechterung kommen, dabei reagiert der einzelne Kranke sehr verschieden auf die einzelnen Spender So weit ich unterrichtet bin, gibt de Crinis, Berlin, seinen Patienten Homoseran ... Seitdem Transfusionen wegen des Mangels an Spendern auf Schwierigkeiten stoßen, haben auch wir Homoseran-Einspritzungen verwendet. Dabei konnten wir feststellen, daß Dosen von mehr als 10 ccm Serum von vielen Patienten schlecht vertragen wurden und schmerzhaftes Lokalreaktionen oder auch unangenehme Allgemeinreaktionen erzeugen. Um die Serumdosis, die bei einer einzigen Transfusion übertragen wird, zu erreichen, müßte man aber 30—40 Injektionen von Homoseran vornehmen.“

Zur Frage der von Schaltenbrand beobachteten, gelegentlichen schlechten Verträglichkeit des Homoserans ist zu erwähnen, daß (nach Pette S. 509) H. Schmidt festgestellt hat, daß unter noch unbekannten Bedingungen die Injektion auch von artgleichem Serum einen bedrohlichen Zustand von Ueberempfindlichkeit gegen Reinjektion artgleichen Serums bewirken kann.

Dennoch aber ist der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß das Homoseran eine allgemeine Umstimmung beim Empfänger hervorrufen könnte, die sehr von Nutzen wäre, wenn wir, mit Pette, die Multiple Sklerose als eine allergische Erkrankung auf-

fassen. Auch soll das Schwangerenblut besonders reich an Histaminase sein, welcher ebenfalls ursächlicher therapeutischer Wert bei einer allergischen Erkrankung zukäme, wenn wirklich, was noch nicht erwiesen ist, diese im Empfänger-Kreislauf wirksam wird.

Zuletzt wäre noch nach dem Vitamingehalt und der Blutungshemmungswirkung des Homoserans zu fragen. Letztere dürfte für unsere Untersuchung wohl belanglos sein, während eine Zufuhr von Vitaminen bei der Multiplen Sklerose gewiß kein Nachteil ist, wenn uns auch heute der Gedanke einer avitaminotischen Entstehung der Multiplen Sklerose nicht restlos überzeugt.

Ich habe nun noch über unsere

(G) Erfahrungen mit Homoseran bei der Multiplen Sklerose

zu berichten. So vielseitig, wie auch die Behandlungsversuche bei dieser Erkrankung sein mögen, wird doch wohl allgemein die Meinung Schaltenbrands über die zu erwartenden Erfolge geteilt. Er schreibt (S. 244): „Überblickt man die Behandlungsergebnisse, die in der Literatur niedergelegt sind, so wird immer wieder bestätigt, daß ein wesentlicher Erfolg eigentlich nur bei den frischen Fällen von Multipler Sklerose erreicht werden kann, während die alten Fälle stationär bleiben. Im allgemeinen schwanken die Angaben der guten Remissionen bei erfolgreicher Behandlung um 50 bis 60 Prozent der frischen Fälle. Beck und Martini konnten aus den Anamnesen ihrer Multiplen Sklerosekranken errechnen, daß bei über 50 Prozent der Fälle die akuten Schübe sich restlos zurückbildeten. Man wird deshalb sagen können, daß eine Behandlungsmethode, die weniger Erfolge als 50 Prozent Remissionen bei akuten Schüben hat, wahrscheinlich dem Patienten schadet. daß aber eine Methode, die nicht mehr hat, wahrscheinlich auch nichts nützt.“

Dieser Gradmesser sei auch meinem Berichte zugrunde gelegt. —

Die Homoseran-Therapie wurde hier erst Anfang 1946 eingeführt.

Das Sichten der Krankengeschichten beschränkte sich also für

mich auf den Zeitraum von Anfang 1946 bis Ende 1948. In dieser Zeit erfolgten etwa 230 Aufnahmen wegen

Encephalomyelitis disseminata

Multiple Sklerose

Myelitis

Neuromyelitis optica

oder wegen Verdachtes auf eine dieser Erkrankungen

in der Marburger Universitäts-Nervenklinik. Von den genannten 230 Patienten waren 114 weiblichen
und 116 männlichen Geschlechts.

Nach Abzug:

1. der Gutachten-Fälle, oder der nur zur Klärung der Diagnose Eingewiesenen,
2. der infolge mehrfacher Aufnahmen mehrfach Genannten,
3. der zur Zeit der Erhebung ausgeliehenen Krankengeschichten,
4. der nicht mit Homoseran Behandelten (auch der mit weniger als 30 ccm Homoseran Behandelten) und
5. der vorzeitig Entlassenen

verbleiben 81 Patienten, die systematisch mit Homoseran behandelt wurden und deren Krankengeschichten dieser Arbeit zugrunde liegen.

Von diesen 81 Patienten waren 42 weiblichen

und 39 männlichen Geschlechts.

Flüchtlinge und Ausgewiesene waren davon 15 Patientinnen
und 13 Patienten.

Der jüngste Patient (ebenso die jüngste Patientin) war
23 Jahre alt,

der älteste Patient (ebenso die älteste Patientin) war
56 Jahre alt.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 38,3 Jahre,
das der Patientinnen 38,6 Jahre.

Erstmalig wurden Krankheitserscheinungen beobachtet von den Patientinnen zwischen dem 17. und 54. Lebensjahre, von den Patienten zwischen dem 20. und 55. Lebensjahre.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter betrug bei den Patientinnen 30,5 Jahre und bei den Patienten 34,1 Jahre.

Der Liquor von 58 Kranken wurde, teils lumbal, teils suboccipital gewonnen, untersucht. 32 dieser untersuchten Punktate zeigten eine entzündliche Veränderung, die als Hinweis für das Bestehen einer Multiplen Sklerose gewertet werden konnte. Kontrolluntersuchungen nach Abschluß der Behandlung fanden, mit Rücksicht auf die damit möglicherweise für den Patienten und seinen Gesundheitszustand verbundenen Gefahren, nicht in verwertbarem Umfange statt.

Die Behandlung wurde mit hohen Dosen (250—300 ccm pro Kur) durchgeführt und zwar aller 2—3 Tage eine Injektion i. m. mit bis zu 30 ccm bei Frauen und bis zu 40 ccm bei Männern, steigender Tages-Dosis. Je nach Verträglichkeit unterlag dabei diese Tagesdosis gewissen Schwankungen, jedoch wurde die Gesamtdosis der Kur dabei nach Möglichkeit zu erreichen versucht.

Da sich schon sehr bald das Homoseran als kein spezifisches Heilmittel erwies, mußten in den meisten Fällen noch andere Medikamente in den Heilplan zusätzlich mit aufgenommen werden. Als besonders geeignet erwies sich hierzu eine Kombination mit Arsenpräparaten, so mit Solarson, jeweils 1—2 ccm an den homoseranfreien Tagen in die Vene injiziert, oder Solutio Fowleri in auf- und absteigender Dosis fortlaufend nebenher. Außerdem wurden des öfteren nebenbei Vitamin B-Stöße in Form von Betaxin, bis zu 200 mg (pro die) an fünf aufeinanderfolgenden Tagen, oder als Benerva oder Be-Vitrat, appliziert. Sodann, aber lief auch meistens noch eine leichte Massage, zum Teil auch eine Kurzwellen-Behandlung nebenher. War die Erkrankung von einem rheuma-ähnlichen Erscheinungsbild begleitet, so wurden zeitweise auch 5—10 ccm Atophanyl am Tag verordnet. Da aber die Wirkung all dieser Mittel ja schon zur Genüge hier erprobt wurde, konnten sie wohl kaum wesentlich die Urteilsbildung über das versuchsweise angewandte Homoseran stören, wohl aber dem Patienten, so weit eben möglich, helfen.

Leider mußten auch wir unerwünschte Nebenerscheinungen zeitweilig bei der Behandlung mit Homoseran beobachten. So klagten 15 Patientinnen und 6 Patienten, also rund 25 Prozent, über unangenehme Paraesthesien, Schwere- oder Spannungsgefühl in den Gliedern (wobei die Beine deutlich bevorzugt waren), Schwäche und Zerschlagenheit, besonders an dem auf den Injektionstag folgenden Tage; ja sogar erhöhte Temperaturen, einmal sogar bis zu 40,4 Grad, ein Hautausschlag, Hautjucken und Perforationen wurden beobachtet. Alle diese Erscheinungen waren jedoch nur flüchtig und machten oft dann einer deutlichen Besserung Platz.

Intravenöse Gaben von Homoseran haben bisher keine derartigen Reaktionen hier ausgelöst. Jedoch wird diese Applikationsweise noch nicht lange hier durchgeführt, sodaß noch nichts Endgültiges darüber gesagt werden kann.

Die Behandlungsergebnisse sind in beiliegender Tabelle (I) zusammengefaßt. Sie zeigt, daß bei weitem nicht nur frische Fälle behandelt wurden, sondern daß auch alte und älteste Erkrankungen statistisch mit erfaßt wurden. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint es mir als Positivum, daß dennoch 56,25 Prozent der Fälle deutliche, zum Teil ganz erhebliche Besserung zeigten. Als Maßstab hierfür diente mir das klinische Bild, subjektiv und objektiv, so wie es mir in den Krankengeschichten entgegentrat. Dem Liquorbefunde konnte ich hierbei, schon deshalb, weil er oft fehlte, keine größere Bedeutung beimessen.

Es ist jedoch anzunehmen, daß der hohe Prozentsatz an gebesserten Fällen weniger auf das Konto eines therapeutischen Erfolges, als vielmehr auf das einer verbesserten Diagnostik zu schreiben ist. Hierfür spricht meines Erachtens einmal die Feststellung, daß Homoseran hier, bei schon früher anders behandelten Patienten, keine wesentliche therapeutische Überlegenheit zeigte und auch die bisher eingegangenen Katamnesen nicht für eine solche sprechen, zum anderen aber auch die Tatsache, daß in den letzten Jahren die Zahl der hier aufgenommenen und diagnostizierten Multiple-Sklerose-Kranken beträchtlich gestiegen ist. Da durch das weitere Bekanntwerden dieser Erkrankung nunmehr vorwiegend frische Fälle mit noch verhältnismäßig guten Remissionen erfaßt werden, nimmt es nicht wunder, wenn mit der

steigenden Erkrankungszahl auch ein zunehmender (relativer) therapeutischer Erfolg zu verzeichnen ist.

Aus Tabelle II ist nun der Alters-Anteil in Prozenten auf die einzelnen Gruppen zu ersehen. Es zeigt sich, daß sich die Besserungserfolge etwa gleichmäßig auf die beiden Geschlechter verteilen. Diese Tatsache erschwert es uns, eine Hormon-Wirkung bei der Multiple Sklerose-Therapie mit Homoseran anzunehmen. Andererseits scheint uns aber diese Tabelle, trotz des geringen zugrunde liegenden Zahlenmaterials, zu bestätigen, daß sich die Heilungsaussichten der Multiplen Sklerose auch bei der Behandlung mit Homoseran mit zunehmendem Erkrankungsalter des Patienten und bei zunehmender Krankheitsdauer verschlechtern.

Tabelle II

Gruppe ent- sprechend Tabelle I	Verteilung auf die Geschlechter		Durchschnittsalter bei Beginn der Erkrankung in Jahren			Durchschnitt der bisherigen Dauer der Erkrankung in Jahren		
	Zahl der weiblichen Patienten	Zahl der männlich. Patienten	ins- gesamt	davon:		ins- gesamt	davon:	
				bei den weib- lichen Patienten	bei den männ- lichen Patienten		bei den weib- lichen Patienten	bei den männ- lichen Patienten
A	3	2	26,4	24,6	29,0	2,04	3,4	0
B	12	10	35,8	36,1	35,4	4,2	5,09	3,24
C	12	7	31,9	32,2	31,4	5,9	6,9	4,3
D	14	18	31,9	28,9	34,2	6,9	9,4	5,02
E	1	1	34,5	—	—	8,0	—	—
F	—	1	—	—	—	—	—	—
	42	39	32,7	30,5	34,1	5,8	7,0	4,5

Tabelle
I

43.	1	Polyaklerose	X
44.	25	chron. progr. M.S. (Beförderung war nur vorübergehend!!)	
45.	12	E.m. diss.	X
46.	23	M.S.	

D. Unveränderter oder nur wenig veränderter Zustand.

47.	23	E.m. diss.	X	
48.	34	M.S.	X	
49.	42	E.m. diss.	X	
50.	41	M.S.		
51.	28	M.S.	(schwach X)	
52.	26	E.m. diss.		X
53.	27	M.S.		
54.	22	M.S.	X	
55.	29	Subchronische Radiculo- Myelo-Encephalitis		X
56.	46	chron. progr. E.m. diss.		
57.	45	E.m. diss.		X
58.	19	M.S.		X
59.	16	E.m. diss.		X
60.	43	E.m. diss.		X
61.	36	E.m. diss.		X
62.	22	M.S.		
63.	15	E.m. diss. ac.		
64.	7	E.m. diss.	X	
65.	14	E.m. diss.	Abnorme SCR, sonst:	X
66.	11	M.S.		X
67.	13	M.S.		
68.	18	E.m. diss.		
69.	28	E.m. diss.	Relative Globulinvermehrung, sonst: X	
70.	4	Progr. E.m. diss.	Anomalie der SCR, sonst: X	
71.	17	M.S.		X
72.	33	Spinale M.S.		
73.	32	E.m.		
74.	10	chron. progr. E.m. diss.		X
75.	24	E.m. diss.		X
76.	37	M.S.	X	
77.	8	E.m.		
78.	13	E.m.	Leichte Globulinvermehrung, sonst: X	

E. Weitere Verschlechterung.

79.	25	M.S. und schwerer Decubitus	
80.	35	chron. progr. M.S.	X

F. Exitus Letalis.

81.	33	M.S. und fögliche Bacteriäusvergiftung	X
-----	----	--	---

Zeichen - Erklärung:

♀ - Patient weiblichen Geschlechtes

♂ - Patient männlichen Geschlechtes

Enr. - Encephalomyelitis

diss. - disseminata

ac. - acute

chron. - chronisch

progr. - progredient/progressiv

M.S. - Multiple Sklerose

u. - und

— Alter des Patienten zur Zeit
des Krankheitsbeginnes

■ - Bisherige Krankheitsdauer
bis zum Behandlungsbeginn

32

26

58

1923

1921

1922

1923

1924

1925

1926

1927

1928

1929

1930

1931

1932

1933

1934

1935

1936

1937

1938

1939

1940

1941

1942

1943

1944

1945

1946

1947

1948

1949

1950

1951

1952

1953

1954

1955

1956

1957

1958

1959

1960

1961

1962

1963

1964

1965

1966

1967

1968

1969

1970

1971

1972

1973

1974

1975

1976

1977

1978

1979

1980

1981

1982

1983

1984

1985

1986

1987

1988

1989

1990

1991

1992

1993

1994

1995

1996

1997

1998

1999

2000

2001

2002

2003

2004

2005

2006

2007

2008

2009

2010

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

2018

2019

2020

2021

2022

2023

2024

2025

2026

2027

2028

2029

2030

2031

2032

2033

2034

2035

2036

2037

2038

2039

2040

2041

2042

2043

2044

2045

2046

2047

2048

2049

2050

2051

2052

2053

2054

2055

2056

2057

2058

2059

2060

2061

2062

2063

2064

2065

2066

2067

2068

2069

2070

2071

2072

2073

2074

2075

2076

2077

2078

2079

2080

2081

2082

2083

2084

2085

2086

2087

2088

2089

2090

2091

2092

2093

2094

2095

2096

2097

2098

2099

2100



Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit wird der Versuch unternommen, anhand der Literatur einen kurzen Überblick über das klinische und pathologische Erscheinungsbild, das Vorkommen, das Verhältnis der Multiplen Sklerose zu anderen Entmarkungsencephalomyelitiden und über die derzeitigen Entstehungs-Theorien der Multiplen Sklerose zu geben. Sodann folgen Gedanken über das Wesen des Homoserans und seine Wirkungsmöglichkeiten bei der Multiplen Sklerose. Die bisherigen Untersuchungen scheinen für eine Gleichwertigkeit des Homoserans gegenüber Normalserum zu sprechen. Aus diesem Grunde wurde es wohl auch erstmalig anstelle von (Normal-) Blut-Transfusionen appliziert. Zwar war es nicht in hohen Dosen verträglich, dafür aber durfte man von den in ihm vermuteten Hormonen, antitoxischen Immunkörpern, anti-allergischen Stoffen (Histaminase) und Vitaminen eine günstige Wirkung erwarten und zwar sowohl vom Standpunkt der Virus-Theorie, wie auch von dem einer allergischen Entstehungstheorie der Multiplen Sklerose aus. Alle diese Erwägungen werden kritisch beleuchtet. Da keine erwähnte Möglichkeit restlos bewiesen oder widerlegt werden kann, hat der praktische Versuch die letzte Entscheidung zu fällen. So beschließt denn diese Arbeit ein Erfahrungsbericht über die Behandlung der Multiplen Sklerose mit Homoseran an 81 Kranken der Marburger Universitäts-Nervenlinik. Aufgrund der durchmusterten Krankengeschichten wird statistisch gezeigt, daß gute Besserungserfolge erzielt wurden. Jedoch wird kritisch zugleich bemerkt, daß diese wohl mehr einer verbesserten und frühzeitigeren Diagnostik, als einer verbesserten Therapie zuzuschreiben sind. So kommen wir zu dem Schlusse, daß das Präparat Homoseran gegenüber den bisherigen Behandlungsverfahren bei der Multiplen Sklerose praktisch leider doch keine nennenswerte therapeutische Überlegenheit zeigt, wenn dies auch aufgrund mancher theoretischer Erwägungen möglich wäre. Infolge der geringen Zahl der zugrundeliegenden Krankengeschichten ist unser Ergebnis zwar auch noch nicht beweisender, sicher aber doch wohl hinweisender Art.



Literatur = Verzeichnis

- Hoff, Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie,
Jena, Verlag von Gustav Fischer 1944.
- Pette, Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nerven-
systems, Thieme, Leipzig 1942.
- Schaltenbrand, Die Multiple Sklerose des Menschen,
Thieme, Leipzig 1943.



Lebenslauf

Am 8. Februar 1922 kam ich als Sohn des Postinspektors Erich Stegmann und seiner Ehefrau Emilie Stegmann, geborene Schmidt, in Dresden-Blasewitz zur Welt. Von Ostern 1928 ab besuchte ich die 63. Volksschule in Dresden-Blasewitz. 1932 wurde ich Schüler des Blasewitzer Realgymnasiums, welches später zur städtischen Oberschule wurde und dann „Schillerschule Blasewitz“ hieß. Nachdem ich hier am 11. März 1940 meine Reifeprüfung abgelegt hatte, wurde ich zum Reichsarbeitsdienst einberufen, welchen ich bis Juli 1940 ableistete. Vom 23. August 1940 ab studierte ich in Leipzig drei Trimester Medizin. Im September 1941 erfolgte meine Einberufung zur Kriegsmarine. Hier wurde ich, nach meiner Rekruten-Ausbildung, der Sanitätslaufbahn zugeteilt. Vom 4. Mai 1943 bis 31. Oktober 1944 war ich als Wehrmachts-Angehöriger zum Weiterstudium nach Freiburg im Breisgau kommandiert, wo ich am 26. Oktober 1944 mein Physikum ablegte. Bis zum Kriegsende wurde ich dann der U-Boot-Waffe zugeteilt.

Nach meiner Entlassung aus britischer Kriegsgefangenschaft begann ich am 30. Oktober 1945 in Marburg an der Lahn mein klinisches Studium und legte hier am 23. September 1949 mein medizinisches Staatsexamen ab.

Innerhalb der medizinischen Fakultät waren meine akademischen Lehrer die Herren Professoren und Dozenten:

In Leipzig: Bargmann, von Brunn, Buchner, Clara, Gildemeister, Helferich, Hoffmann, Monje, Reche, Ruhland, Vetzberger, Voß.

In Freiburg: Brockmann, Hoffmann, Kapfhammer, Keller, Mangold, Schäuble.

In Marburg: Benninghoff, Böttner, Eigler, Goldbach, Gremels, Grueter, Habs, Heim, Heuser, Kaufmann, Klees, Linneweh, Meyer, Mittermeier, Mondry, Prinz, Ruete, Schmidt, Schuermann, Schwenkenbecher, Versée, Villinger, Wiedhopf.



Herrn Professor Dr. med. Werner Dillinger

danke ich

für die freundliche Ueberlassung des
Themas, für seine wertvollen Ratschläge
und die Uebernahme des Referates.

THE HISTORY OF THE

REVOLUTION

IN THE NORTHERN PROVINCES
OF THE NETHERLANDS
AND THE PROVINCE OF FLANDERS

